

Sara Vieira Medeiros<sup>1</sup>  
Laryssa Hagler de Gouveia<sup>1</sup>  
Geovana Gomes e Santos<sup>1</sup>  
Fabiana Aparecida Mayrink de Oliveira<sup>1</sup>  
Marcelo Tarcísio Martins<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Brasil.

✉ Sara Medeiros

R. Hidelbrando José de Siqueira, 96,  
Centro, Tabuleiro, Minas Gerais  
CEP: 36165-000

📧 sara.vieiramed@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A aloe vera é uma planta rica em polissacarídeos, cujo principal é o *Acemannan*, bastante utilizada por suas propriedades medicinais, que permitem diversas aplicações clínicas nas mais variadas áreas. Embora seu uso na Odontologia seja pouco documentado na literatura, observa-se os benefícios de sua aplicação farmacológica à cicatrização dos tecidos orais. **Objetivo:** Revisar sistematicamente os estudos existentes sobre a eficácia e segurança da aloe vera, no reparo tecidual e na cicatrização de feridas cirúrgicas odontológicas. **Métodos:** Foram realizadas pesquisas bibliográficas para identificação de todos os artigos relevantes publicados nas bases de dados MEDLINE (PubMed), SciELO, Biblioteca Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando as palavras-chave: “*acemannan*”, “*aloe*”, “*dentistry*”. Foram incluídos ensaios clínicos e pré-clínicos publicados em inglês e português até o ano de 2021, disponíveis em texto completo, e analisada a qualidade dos estudos. **Resultados:** Seis estudos preencheram os critérios de inclusão. Desses estudos, três deles analisaram o efeito da aloe vera em alvéolos após exodontia; enquanto os demais avaliaram seus benefícios, respectivamente, em feridas de biópsia por punção no palato, defeitos de furca e em defeitos ósseos de cirurgias apicais. A maioria dos estudos apresentou resultados estatisticamente significativos em relação à expressão de fatores de cicatrização e crescimento ósseo, e todos eles apresentaram desfechos positivos. **Conclusão:** A partir de análises clínicas, radiográficas e histopatológicas, observou-se um efeito cicatrizante e osteoindutivo da *acemannan* nas amostras, possibilitando uma regeneração precoce dos tecidos e feridas orais. Considerando os resultados obtidos e suas propriedades, a aloe vera mostrou-se promissor e biocompatível para ser utilizada como terapia complementar no auxílio à cicatrização de feridas cirúrgicas odontológicas.

Palavras-chave: Aloe; Fitoterapia; Cicatrização; Odontologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Aloe is a plant rich in polysaccharides, the main one being *Acemannan*, widely used for its medicinal properties, which allows several clinical applications in the most varied areas. Although its use in Dentistry is poorly documented in the literature, the benefits of its pharmacological application to the healing of oral tissues are observed. **Objective:** To review systematically the existing studies on the efficacy and safety of Aloe Vera in tissue repair and healing of dental surgical wounds. **Methods:** Literature searches were carried out to identify all relevant articles published in the MEDLINE (PubMed), SciELO, Cochrane Library and Virtual Health Library databases, using the keywords: “*acemannan*”, “*aloe*”, “*dentistry*”. Clinical trials published in English and Portuguese up to the year 2021, available in full text, were included. The quality of the studies was analyzed. **Results:** Six studies met the inclusion criteria. Out of these studies, three of them analyzed the effect of Aloe Vera in sockets after tooth extraction, while the others evaluated its benefits, respectively, in palatal puncture biopsy wounds, furcation defects and bone defects from apical surgeries. Most studies showed statistically significant results regarding the expression of healing factors and bone growth, and all of them showed positive outcomes. **Conclusion:** From clinical, radiographic and histopathological analyses, a healing and osteoinductive effect of *acemannan* was observed in the samples, allowing an early regeneration of tissues and oral wounds. Considering the results obtained and its properties, Aloe Vera proved promising and biocompatibility to be used as a complementary therapy to aid in the healing of surgical dental wounds.

Key-words: Aloe; Phytotherapy; Wound Healing; Dentistry.

Submetido: 30/04/2022

Aceito: 20/10/2022



## INTRODUÇÃO

Os produtos fitoterápicos foram utilizados por muito tempo, com base em uma cultura milenar de uso das plantas para cuidar da saúde, pela medicina popular.<sup>1</sup> Na Odontologia, já fazem parte de vários materiais de uso clínico como o eugenol, eucaliptol, mentol e o timol, e despertam interesse pelos benefícios em tratamentos odontológicos devido a propriedades como a anti-inflamatória, antibacteriana, analgésica, sedativa e antifúngica.<sup>1,2</sup>

Uma destas substâncias é a aloe vera, uma planta rica em polissacarídeos, utilizada em medicamentos e produtos para a saúde, por possuir excelentes propriedades na cicatrização de feridas e diminuir danos teciduais.<sup>3-5</sup> Os polissacarídeos são moléculas bioativas, classificadas como um tipo de carboidrato com alto peso molecular, que possuem várias atividades no organismo.<sup>6,7</sup> O principal polissacarídeo bioativo encontrado no aloe vera é o *Acemannan*,<sup>3</sup> atualmente utilizado como ingrediente valioso para as indústrias alimentícia, farmacêutica e de cosméticos, além das doenças orais.<sup>2,3</sup>

A planta suculenta aloe vera (*Aloe barbadensis*), pertence à família *Liliaceae*, e possui uma camada externa que comporta seus polissacarídeos, incluindo o imunomodulador *acemannan*.<sup>3</sup> Possui, também, um gel interno que retém cerca de 75 nutrientes identificados até o momento, que incluem vitaminas, minerais, ingredientes que atuam como anti-inflamatórios, aminoácidos, enzimas, açúcares, esteróis e ácido salicílico.<sup>3</sup>

Pesquisas recentes sobre o *acemannan* na Odontologia concentram-se na cicatrização de feridas. Esponjas ricas desse polissacarídeo aplicadas em alvéolos pós-exodontias se mostraram facilmente absorvidas e efetivas na migração e fixação de fatores de crescimento celular, possibilitando o uso de um material natural para a regeneração óssea.<sup>8,9</sup>

Após a extração dentária, a remodelação óssea pode ser deficiente, com uma má fixação do periodonto. Nesta situação clínica, a realização do enxerto ósseo estimula a cicatrização e preserva o osso alveolar. De todos os tipos de enxerto possíveis, o ideal seria o autógeno, porém, há desvantagens e desafios para a realização desse como: requerimento de área doadora e cirurgia adicional. Entretanto, métodos alternativos com o uso de fitoterápicos como o Aloe vera, podem promover a consolidação óssea de forma satisfatória,<sup>10,11</sup> devido ao efeito regenerativo do *acemannan* no estímulo dos fatores de crescimento, formação de capilares, diferenciação de osteoblastos e da mineralização demonstrados em estudos *in vitro*.<sup>9</sup>

Além de acelerar o fechamento de defeitos ósseos, estudos pré-clínicos demonstraram que o *acemannan* apresenta biocompatibilidade,<sup>12</sup> podendo

funcionar como uma molécula que aumenta a formação de coágulos, a migração e fixação de células e estímulo de fatores de crescimento.<sup>10,8</sup> Somando-se a isso, o *acemannan* utilizado em alvéolos após exodontia promoveu uma redução estatisticamente significativa de incidência de osteíte alveolar,<sup>13</sup> apresentando segurança quando utilizado na cavidade bucal, enquanto os agentes de limpeza de feridas comumente usados podem ser tóxicos.<sup>13</sup>

Considerando a importância da busca por biomateriais alternativos para a regeneração óssea de tecidos bucais,<sup>14</sup> o objetivo deste trabalho é a realização de uma revisão sistemática da literatura, sobre a eficácia do Aloe vera (*acemannan*) com base nos estudos pré-existentes, no reparo tecidual e cicatrização de feridas cirúrgicas orais.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi planejada e conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA. Para a elaboração da pergunta de pesquisa, foi utilizada a metodologia PICO como referência, de forma que a condição clínica considerada foi a ferida cirúrgica oral; a intervenção foi a aplicação de gel derivado de aloe vera ou *acemannan*; comparada com nenhum tratamento, tratamento placebo ou intervenção alternativa; e tendo como desfecho melhorias na cicatrização das feridas. Por existirem poucos artigos disponíveis relacionados ao tema, foram utilizados apenas os termos "dentistry", "aloe" e "acemannan", ampliando a busca, inicialmente, para todos os artigos que abordassem o uso do aloe vera como intervenção na Odontologia. Após a leitura de títulos, e posteriormente dos resumos, a inclusão dos estudos se restringiu àqueles que abordavam o uso do aloe vera ou *acemannan* como auxiliar na cicatrização e reparação de tecidos orais após cirurgia odontológica.

Foram consultadas as bases de dados Biblioteca Cochrane, PubMed (MEDLINE), SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando a combinação das palavras-chave: *acemannan*, aloe vera, odontologia (*acemannan*, *aloe*, *dentistry*). Essa pesquisa foi conduzida entre junho e agosto de 2021, com base na busca da frase de pesquisa "*acemannan OR aloe vera AND dentistry*".

Ensaio clínicos e pré-clínicos publicados em inglês e português, disponíveis em texto completo, foram incluídos nessa revisão. Foram acrescentados todos os estudos que apresentavam um levantamento de informações sobre a influência da aloe vera na cicatrização de tecidos orais como especificado na Tabela 1. A seleção desses estudos foi realizada por dois revisores independentes, que, inicialmente, selecionaram os títulos que incluíam palavras da pergunta de pesquisa, e, posteriormente, selecionaram os resumos que mencionaram as informações buscadas.

Durante o rastreamento, foram excluídos os

artigos que não apresentavam o resumo disponível, as revisões de literatura, monografias, estudos de coorte, estudos de caso-controle, relatos de caso e resumos, além daqueles não relacionados ao tema de interesse específico, como também especificado na Tabela 1.

Posteriormente, foi realizada a leitura do texto completo dos resumos selecionados. Os estudos foram analisados quanto ao ano de publicação, população de estudo, objetivos, metodologias, resultados, e quanto à qualidade científica dos periódicos em que foram publicados.

O risco de viés dos estudos foi avaliado com base na *Cochrane Bias Tool*. Na maioria das modalidades de risco de viés analisadas, os estudos apresentaram baixo risco, e apenas 3 dos estudos apresentaram algumas preocupações quanto ao viés de sequência de randomização como exposta na Tabela 2.

## RESULTADOS

Os termos "acemannan", e "aloe" foram combinados com o operador booleano "OR", e unidos ao termo "dentistry" através do operador "AND". A partir da busca, foram encontrados um total de 184 artigos nas bases de dados, sendo 175 artigos na base de dados MEDLINE (PubMed) e 9 artigos na Biblioteca Cochrane. Após considerar os critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram selecionados para a revisão (Figura 1).<sup>8,9,10,12,15,16</sup>

Para avaliação da qualidade científica dos estudos incluídos, foi realizada uma pesquisa na Plataforma Sucupira e no *Journal Citation Reports*, analisando a classificação dos periódicos de publicação dos estudos selecionando a área de Odontologia (Tabela 3).<sup>8,9,10,12,15,16</sup>

Dos 6 estudos incluídos, todos incluíram dados sobre o efeito da *acemannan* em feridas cirúrgicas

orais. Destes, 3 se tratavam de ensaios clínicos,<sup>12,15,16</sup> e 3 de ensaios pré-clínicos, realizados *in vitro* e em modelo animal.<sup>8,9,10</sup> Dos 3 ensaios clínicos incluídos, dois deles avaliaram o efeito do gel de *acemannan* em alvéolos após exodontia,<sup>15,16</sup> enquanto o outro, em defeitos ósseos ocasionados por cirurgia apical.<sup>13</sup> Os ensaios clínicos envolveram homens e mulheres, de diferentes idades e necessidades clínicas distintas. O estudo de Vu et al<sup>16</sup> envolveu pacientes com necessidade de remoção cirúrgica de terceiros molares impactados inferiores, não fumantes, não grávidas e sistemicamente saudáveis; enquanto Nimma et al<sup>15</sup> compôs sua amostra com pacientes com dente comum a ser extraído, sendo o primeiro e segundo molares na mandíbula e maxila respectivamente. Le Van et al<sup>12</sup>, por sua vez, envolveu pacientes saudáveis, não fumantes e não grávidas com lesão periapical em dentes anteriores após retratamento malsucedido de canal radicular. No total, as amostras dos ensaios clínicos supracitados foram compostas de, respectivamente, 42,<sup>16</sup> 40 e 22 indivíduos,<sup>15,12</sup> nas determinadas condições clínicas, divididos em grupos controle e grupos de intervenção envolvendo a aplicação de esponjas de *acemannan* na área cirúrgica. Já em relação aos ensaios pré-clínicos, estudos *in vitro* envolveram células primárias do estroma da medula óssea de ratos,<sup>9</sup> fibroblastos gengivais humanos e células do ligamento periodontal isoladas de terceiros molares extraídos de indivíduos saudáveis para serem submetidos à meios de cultura contendo soluções de *acemannan*.<sup>8,10</sup> Já as intervenções em modelo animal, envolveram cinquenta e dois ratos Sprague Dawley machos para exodontia de incisivos,<sup>9</sup> 60 ratos machos Sprague Dawley submetidos à feridas de biópsia por punção e quatro cães jovens adultos sem raça definida, nos quais foram provocados defeitos de furca.<sup>8,10</sup> A amostra dos três estudos foi dividida em grupos controle e grupos de intervenção envolvendo a

**Tabela 1:** Critérios de inclusão, exclusão, bases de dados utilizadas e principais variáveis analisadas.

Critérios de inclusão	
Amostra	Feridas cirúrgicas orais
Intervenção	Aplicação de esponjas à base de <i>Acemannan</i>
Comparação	Nenhuma aplicação, uso de placebo, intervenção fictícia ou alternativa
Desfecho	Efeito na cicatrização das feridas
Desenho	Ensaio clínico e pré-clínico
Idiomas	Português e inglês
Critérios de exclusão	
Formas de publicação	Revisões de literatura, monografias, estudo de coorte, estudos de caso-controle, relatos de caso e resumos
Bases de dados eletrônicas	
PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e Biblioteca Cochrane	
Principais variáveis analisadas	
Influência da esponja de <i>acemannan</i> na cicatrização dos tecidos e neoformação óssea	

**Tabela 2:** Risco de viés em estudos.<sup>8-10,12,15,16</sup>

<b>Autores</b>	<b>Jettanacheawchanit et al<sup>8</sup></b>	<b>Boonyagul et al<sup>9</sup></b>	<b>Chantarawatit et al<sup>10</sup></b>	<b>Le Van et al<sup>12</sup></b>	<b>Nimma et al<sup>15</sup></b>	<b>Vu et al<sup>16</sup></b>
Risco de viés de randomização	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Risco de viés devido falta de dados nos resultados	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Risco de viés devido a medições nos resultados	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Risco de viés devido a seleção do resultado relatado	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

aplicação de diferentes concentrações de *acemannan* nas cavidades ou defeitos cirúrgicos provocados.

Em relação à intervenção, todos os estudos incluídos obtiveram o *acemannan* após a extração do gel de aloe vera, submetido à homogeneização, centrifugação e liofilização.<sup>8-10,12,15,16</sup> Nos ensaios clínicos incluídos,<sup>12,15,16</sup> o material liofilizado e estéril foi aplicado no local da ferida cirúrgica para avaliação de seu efeito sob a cicatrização. No estudo de Vu et al<sup>16</sup>, as estruturas de avaliação foram alvéolos de terceiros molares impactados após extração. No estudo de Nimma et al<sup>15</sup>, foram alvéolos de primeiros e segundos molares, enquanto Le Van et al<sup>12</sup> aplicou o material sob os defeitos periapicais de dentes anteriores após cirurgia apical. Le Van et al<sup>12</sup> e Vu et al<sup>16</sup> descreveram claramente as etapas cirúrgicas, e, em ambos os estudos, os procedimentos foram realizados por um único operador. Os três ensaios clínicos elegidos nesta revisão incluíram grupo controle de coagulação sanguínea espontânea, e alocaram os pacientes aleatoriamente entre os grupos de intervenção.<sup>12,15,16</sup>

Nos ensaios pré-clínicos,<sup>8-10</sup> o estudo de Chantarawatit et al<sup>10</sup> avaliou a aplicação de *acemannan* em meio de cultura contendo células do ligamento periodontal humano *in vitro* e em defeitos de furca de cães *in vivo*. Jettanacheawchanit et al<sup>8</sup>, em sua análise *in vitro*, avaliou o efeito do polissacarídeo em fibroblastos gengivais humanos, enquanto em seu ensaio *in vivo* avaliou seu efeito na cicatrização de feridas de biópsia

por punção no palato de ratos. Boonyagul et al<sup>9</sup>, por sua vez, avaliou células primárias do estroma da medula óssea de ratos *in vitro* tratadas com *acemannan*, e a aplicação de esponjas do polissacarídeo no alvéolo de incisivos dos animais após exodontia em estudo *in vivo*. Nos estudos *in vitro*, as células foram cultivadas em meio de crescimento, e, posteriormente tratadas com *acemannan*. Tanto os estudos *in vitro*, quanto os estudos *in vivo* em modelo animal, envolveram a comparação entre grupos tratados com *acemannan* e grupos controle.

Para avaliação do desfecho, o ensaio clínico de Nimma et al<sup>15</sup> utilizou o índice padronizado de Landry, Turnbull e Howley,<sup>19</sup> que classifica a cicatrização em um escore a partir da avaliação da cor do tecido, da resposta à palpação, presença de tecido de granulação e características da margem de incisão. A classificação foi realizada por dois observadores independentes, e não houve diferença estatística entre as avaliações. Já os ensaios clínicos realizados por Le Van et al<sup>12</sup> e Vu et al<sup>16</sup>, utilizaram a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) para avaliar o grau de consolidação óssea, através da medida do volume do alvéolo e defeito ósseo imediatamente após a cirurgia e,<sup>16,12</sup> também, após 3, 6 e 12 meses de pós-operatório. Os estudos pré-clínicos, por sua vez, utilizaram a microscopia,<sup>8,10</sup> histomorfometria,<sup>10</sup> histologia para a avaliação de fatores como a síntese de DNA, expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),<sup>8-10</sup> BMP-2,

**Tabela 3:** Apresentação por: autor, qualis, objetivo, amostra, resultado e desfecho.<sup>8-10,12,15,16</sup>

<b>Autor</b>	<b>Classificação do periódico/ JCR*</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo do estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>	<b>Desfecho</b>
<b>Jettanacheawchankit et al<sup>8</sup></b>	Não Qualis 3.578 (FI)	Estudo <i>in vitro</i> e estudo em animal	Estudo 1: Investigação dos efeitos da <i>acemannan</i> na proliferação de KGF-1, VEGF e produção de colágeno tipo I em células ósseas de ratos. Estudo 2: Avaliação da cicatrização de feridas cirúrgicas orais em ratos submetidas a esponjas de <i>acemannan</i> em diferentes concentrações	<b>Modelo animal:</b> Feridas de biópsia por punção foram criadas no palato duro de ratos 60 machos Sprague Dawley	O <i>acemannan</i> nas concentrações de 2, 4, 8 e 16mg/mL induziram significativamente a proliferação de células, tendo seu efeito máximo na concentração de 8mg/mL, estimulando a síntese de novo DNA em aproximadamente 9,63 vezes em comparação ao grupo não tratado, além da Expressões de colágeno KGF-1, VEGF e tipo I ( $p < 0,05$ ). Os grupos com feridas orais tratados com <i>acemannan</i> , contendo 0,5%, 1% e 2% de concentração, obtiveram um efeito significativo na redução da área da ferida ( $p < 0,005$ ), sendo o de 0,5% o que mostrou maior taxa de cicatrização.	Positivo
<b>Boonyagul et al<sup>9</sup></b>	B1 2.885 (FI)	Estudo <i>in vitro</i> e estudo em animal	Estudo 1: Avaliação do efeito da <i>acemannan</i> em BMSC de ratos em estudo <i>in vitro</i> , comparando fatores de osteoindução do grupo tratado com um grupo controle. Estudo 2: avaliação do efeito de esponjas de <i>acemannan</i> em diferentes concentrações na cicatrização de alvéolos após a exodontia de incisivos de ratos comparando a um grupo controle	<b>Modelo animal:</b> 52 ratos Sprague-Dawley machos	Houve diferença significativa no aumento da indução a proliferação de BMSC, diferenciação, expressões de VEGF, BMP-2, OPN, BSP e mineralização em comparação ao grupo controle no estudo <i>in vitro</i> , e no aumento da densidade mineral óssea dos alvéolos tratados com <i>acemannan</i> de 16 e 32 mg/kg em comparação ao grupo não tratado. ( <b>P &lt; 0,05</b> )	Positivo
<b>Chantarawatit et al<sup>10</sup></b>	A2 3.946 (FI)	Estudo <i>in vitro</i> e estudo em animal	Avaliação do efeito da <i>acemannan</i> no tratamento de células do ligamento periodontal humano ( <i>in vitro</i> ) e no tratamento dos defeitos de furca de cães com esponjas de <i>acemannan</i>	<b>Estudo humano e animal:</b> Células do ligamento periodontal humano (estudo <i>in vitro</i> ) e 4 cães	<i>Acemannan</i> aumentou significativamente a proliferação celular do ligamento periodontal, a regulação positiva do fator de crescimento / diferenciação 5, fator de transcrição relacionado a runt 2, VEGF, BMP-2, colágeno tipo I e atividade de fosfatase alcalina. Houve maior deposição mineral em comparação com o grupo controle não tratado nas células <i>in vitro</i> . O <i>acemannan</i> acelerou significativamente a formação de novo osso alveolar, cimento e ligamento periodontal em defeitos de furca classe II.	Positivo

<b>Le Van et al<sup>12</sup></b>	B2 3.719 (FI)	Ensaio clínico	Comparação de resultados da cicatrização de defeitos ósseos por meio de imagens tridimensionais após cirurgia apical com ou sem adição de esponjas de acemanan	22 dentes anteriores de 9 homens e 13 mulheres que requerem cirurgia apical	Os grupos de 5 e 10 mg de acemanan tiveram uma % significativamente maior de redução do volume total do defeito ósseo (aproximadamente 2 e 1,89 vezes) em 3 meses após a cirurgia, respectivamente ( <b>p &lt; 0,05</b> ). No entanto, no acompanhamento de 6 e 12 meses, a % DO BDV não foi significativamente diferente entre os grupos	Positivo
<b>Nimma et al</b>	Não Qualis 0,06 (JCI**)	Ensaio clínico	Avaliação da eficácia da Aloe Vera na cicatrização de alvéolos pós-exodontia	24 homens e 16 mulheres, divididos em 2 grupos de forma	O grupo A apresentou cicatrização de 60% no terceiro dia após a exodontia e 70% no sétimo dia. Já o grupo B, apresentou potencial de cicatrização de 70% no terceiro dia e 90% no sétimo dia, apresentando diferença significativamente estatística (p<0,001). Houve uma diminuição significativa da dor pós-operatória no grupo B em comparação com o grupo controle (p<0,001)	Positivo
<b>Vu et al<sup>16</sup></b>	B2 3.719 (FI)	Ensaio clínico	Avaliação do efeito do <i>acemannan</i> em alvéolos pós exodontias de terceiros molares impactados inferiores em três diferentes grupos: coagulação sanguínea espontânea (controle), esponja de <i>acemannan</i> 20 mg ou esponja de <i>acemannan</i> 50 mg	35 pacientes saudáveis, jovens, com indicação para remoção cirúrgica de terceiros molares impactados inferiores (43 molares no total)	Todos os grupos mostraram redução significativa no volume do alvéolo em todos os pontos de tempo de observação ( <b>p&lt;0,05</b> ). O grupo de 50 mg de <i>acemannan</i> teve uma redução significativamente maior no volume do alvéolo em comparação com o controle em todos os momentos pós-operatórios ( <b>p&lt;0,05</b> ). O grupo de 20 mg teve uma redução significativamente maior no volume do alvéolo em comparação com o controle aos 3 meses de pós-operatório ( <b>p &lt;0,05</b> )	Positivo

BMSC: Células mesenquimais do estroma da medula óssea; BDV: Volume total de defeito ósseo; KGF-1: Fator de crescimento de queratinócitos 1; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular; BMP-2: Proteína morfogenética óssea - 2; OPN: Osteopontina; BSP: Sialoproteína óssea.

JCR\*: *Journal Citation Reports*. FI: fator de impacto; JCI\*\*: *Journal Citation Indicator* (acesso: <https://jcr-clarivate.ez25.periodicos.capes.gov.br/jcr/search-results>). Qualis Capes (acesso: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf>).

atividade de ALPase,<sup>9,10</sup> OPN, BSP, densidade mineral óssea e cicatrização,<sup>9</sup> secreção de colágeno tipo 1 fator de crescimento de queratinócitos-1 (KGF-1) e proliferação de fibroblastos gengivais.<sup>8,10</sup>

Além da classificação da cicatrização do alvéolo conforme a pontuação obtida no índice, o estudo de Nimma et al<sup>15</sup> avaliou também a intensidade da dor pós-operatória, observando uma melhora estatisticamente significativa em ambos os fatores nos pacientes que obtiveram a aplicação de aloe vera em relação ao grupo controle.

## DISCUSSÃO

Embora o aloe vera seja amplamente utilizado como fitoterápico na medicina desde a antiguidade como terapia adjuvante em razão de seus benefícios cicatrizantes,<sup>1</sup> os estudos relacionados a seu efeito em doenças e feridas cirúrgicas orais têm se intensificado nas últimas décadas, uma vez que, além de suas diversas propriedades potenciais, apresenta biocompatibilidade para os fibroblastos humanos, induzindo um reparo tecidual mais eficiente.<sup>12,13</sup>

Nesta revisão sistemática, seis estudos, bastante heterogêneos no que diz respeito a tipologia, foram apresentados para análise, com foco na interação do *acemannan* com os tecidos orais após ferida cirúrgica.<sup>8-10,12,15,16</sup>

O primeiro é um estudo pré-clínico em ratos machos Sprague Dawley, os quais foram submetidos a uma ferida no palato duro. Esta foi tratada com diferentes soluções (solução salina, carbopol simples, carbopol associado à 0,5% de *acemannan*, carbopol associado à 1% de *acemannan*, carbopol associado à 2% de *acemannan* e triamcinolona acetona) com o objetivo de aumentar a produção de colágeno e melhorar a cicatrização do tecido gengival.<sup>8</sup>

Observou-se, além da indução significativa de fibroblastos, em relação ao grupo controle, a síntese de KGF-1,<sup>8</sup> que acelera a reepitelização e aumento de espessura da epiderme e síntese de colágeno tipo I,<sup>17,8</sup> a principal proteína do tecido gengival, que fornece força ao tecido e uma estrutura de matriz extracelular para a migração celular.<sup>18</sup>

Tais condições também foram observadas no último artigo desta revisão sistemática, o qual apresenta a expressão significativa desses fatores no tratamento de células isoladas do ligamento periodontal humano, após extração de terceiros molares e nos defeitos de furca criados em cães. Observou-se que o gel de Aloe vera em maiores concentrações, nas condições supracitadas, promove maior indução de regeneração do tecido periodontal em ambos os casos.<sup>10</sup>

Entretanto, de acordo com os dados da primeira pesquisa, o mecanismo preciso pelo qual o *acemannan* induz a proliferação e o gene de expressão em fibroblastos gengivais ainda é desconhecido. Suspeita-se de que o

receptor da manose (um carboidrato monossacarídeo), presente na superfície de células da pele como os fibroblastos dérmicos e queratinócitos, reconheça o *acemannan* e estimule a cicatrização das feridas bucais. Porém, esta hipótese precisa ser confirmada em estudos futuros.

No artigo de Chantarawatit et al<sup>10</sup>, a eficiência do *acemannan* na regeneração periodontal também precisa ser melhor avaliada através de mais estudos em animais e clínicos. Percebe-se que a furca classe II desta pesquisa foi iatrogenicamente criada em tecido periodontal saudável. Portanto, não houve invasão de microrganismos nem a doença crônica com inflamação e destruição tecidual ocorreu como acontece na doença periodontal em humanos. Assim, para confirmar os dados desta pesquisa e verificar a sua aplicabilidade clínica, estudos *in vivo* de *acemannan* em defeitos periodontais induzidos por bactérias devem ser realizados.

Quando se trata da relação entre o *acemannan* e o reparo ósseo, estudos clínicos randomizados e em animais sugerem benefícios desse no alvéolo após exodontia, devido a uma provável atividade osteoindutiva do *acemannan* na formação óssea e cicatrização da região.<sup>9,10,16</sup> O estudo clínico randomizado realizado por Vu et al<sup>16</sup> analisou a formação óssea de alvéolos de terceiros molares humanos impactados após exodontia contendo esponjas de *acemannan* em diferentes concentrações, comparadas a um grupo controle. Obteve-se uma redução significativa no volume médio do alvéolo durante o acompanhamento, com uma maior redução nos grupos de maiores concentrações de *acemannan*, principalmente nos três primeiros meses pós-operatórios (período correspondente à fase formativa da consolidação óssea).<sup>16</sup> Nimma et al<sup>15</sup>, por sua vez, demonstraram em seu ensaio clínico que os benefícios na cicatrização também se estendem aos tecidos moles, obtendo-se melhorias em relação à cor do tecido, da resposta à palpação, presença de tecido de granulação e características da margem de incisão no pós operatório em um período mais curto comparado ao grupo controle, além de menor dor pós operatória.<sup>15</sup>

Nesta revisão sistemática foram localizados somente dois estudos clínicos e randomizados sobre a cicatrização de alvéolos após extração. Uma amostra mais representativa e mais ensaios clínicos randomizados cegos com um *follow up* seria mais conclusivo ao considerar o Aloe vera como um tratamento elegível. A garantia de qualidade, a padronização dos produtos de Aloe vera, a análise das propriedades, como seu potencial antioxidante e propriedades imunoestimulantes, desempenham papéis importantes que precisam ser focados. Além disso, devido a preocupações éticas nestes estudos não se pode demonstrar as propriedades osteoindutoras do *acemannan* por análise histológica. No entanto, a sua propriedade osteoindutora na cicatrização óssea tem sido demonstrado histologicamente em estudos com animais.<sup>12,15</sup>

Um desses estudos pré-clínicos em modelo animal foi realizado por Boonyagul et al<sup>9</sup>, que já havia demonstrado um desfecho positivo em sua análise histológica, na qual a densidade mineral óssea dos alvéolos pós exodontia de incisivos de ratos contendo esponjas de *acemannan* em maiores concentrações apresentou um aumento significativo em comparação com o grupo controle, evidenciado.<sup>9</sup> Além da densidade mineral óssea e cicatrização observada o autor pôde observar também a expressão de importantes fatores para a cicatrização alveolar, utilizando células do estroma da medula óssea de ratos, sendo que aquelas submetidas às maiores concentrações do polissacarídeo induziram significativamente a síntese de células osteoprogenitoras, a expressão de VEGF, que possui importante papel na formação de novos capilares e diferenciação de osteoblastos, e a deposição mineral em comparação ao grupo controle. Os grupos contendo menores concentrações de *acemannan*, por sua vez, estimularam a atividade dos marcadores de diferenciação osteoblástica ALPase, BPM-2, OPN e BSP.<sup>9</sup>

Embora os fatores demonstrados desempenhem papéis importantes na cicatrização alveolar, é necessário ainda a definição da concentração ideal do polissacarídeo para que sejam obtidos resultados mais previsíveis e a análise de osteoindução do *acemannan* nesses alvéolos em condições patológicas, como cárie ou doença periodontal com reabsorção do rebordo residual, da mesma forma como acontece em humanos.

Ainda sobre reparo ósseo, porém agora apresentando o papel osteoindutivo do gel em lesões periapicais em humanos, o estudo de Le Van et al<sup>12</sup> fez o acompanhamento radiográfico de regiões que, após cirurgia periapical, receberam tratamento com esponjas de *acemannan* em comparação ao grupo controle. No pós-operatório de 3 meses, os grupos contendo *acemannan* apresentaram uma redução significativa no defeito ósseo médio.<sup>12</sup>

Uma hipótese para os efeitos positivos da *acemannan* na indução de proliferação celular no periápice é a de que, por se tratar de uma camada porosa, a esponja absorve sangue e/ou soro do tecido circundante, tornando-se uma estrutura temporária para fixação das células, estabilizando o coágulo sanguíneo e mantendo seu volume para o crescimento ósseo, aumentando a proliferação celular, osteoblastos, fatores de crescimento, secreção de matriz extracelular e mineralização.<sup>12,14</sup>

Neste estudo, a concentração da substância variou entre os grupos. Diferentemente dos estudos anteriores, no grupo em que foi utilizado menor concentração de *acemannan* (5mg) houve uma cicatrização superior ao do grupo com maior concentração (10mg) em todos os momentos da avaliação.<sup>9</sup> Uma hipótese sugerida para este resultado é de que a imunomodulação ideal, ou seja a de baixa concentração, acelera a resposta

inflamatória, e portanto, concentrações mais altas que a ideal poderiam alterar a atividade imunomoduladora, diminuindo a eficiência de cicatrização em comparação com a concentração ideal.<sup>12</sup>

Tomados em conjunto, os achados discutidos nesta revisão, sugerem uma possível eficácia do *aloe vera* no reparo tecidual e cicatrização de feridas cirúrgicas orais, embora haja limitação deste estudo devido à escassez de ensaios clínicos randomizados e cegos disponíveis na literatura acerca do tema em questão, além da heterogeneidade dos estudos aqui incluídos.

## CONCLUSÃO

Observa-se um potencial efeito cicatrizante e osteoindutivo do *acemannan* no reparo tecidual e na cicatrização de feridas cirúrgicas orais. Apesar das limitações deste estudo, a aloe vera pode ser bastante promissora na Odontologia no futuro.

## REFERÊNCIAS

1. Groppo FC, Bergamaschi Cde C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. *Phytother Res.* 2008; 22(8):993-8.
2. Hotwani K, Baliga S, Sharma K. Phytodentistry: use of medicinal plants. *J Complement Integr Med.* 2014; 11(4):233-51.
3. Eshun K, He Q. Aloe vera: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(2):91-6.
4. Rates SM. Plants as source of drugs. *Toxicon.* 2001; 39:603-13.
5. Liu C, Cui Y, Pi F, Cheng Y, Guo Y, Qian H. Extraction, purification, structural characteristics, biological activities and pharmacological applications of Acemannan, a polysaccharide from *Aloe vera*: a review. *Molecules.* 2019; 24(8):1554.
6. Li Y, Xu F, Zheng M, Xi X, Cui X, Han C. Maca polysaccharides: a review of compositions, isolation, therapeutics and prospects. *Int J Biol Macromol.* 2018; 111:894-902.
7. Chen G, Yuan Q, Saeeduddin M, Ou S, Zeng X, Ye H. Recent advances in tea polysaccharides: extraction, purification, physicochemical characterization and bioactivities. *Carbohydr Polym.* 2016; 153:663-78.
8. Jettanacheawchankit S, Sasithanasate S, Sangvanich P, Banlunara W, Thunyakitpisal P. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen;

and wound healing. *J Pharmacol Sci.* 2009; 109(4):525-31.

9. Boonyagul S, Banlunara W, Sangvanich P, Thunyakitpisal P. Effect of acemannan, an extracted polysaccharide from Aloe vera, on BMSCs proliferation, differentiation, extracellular matrix synthesis, mineralization, and bone formation in a tooth extraction model. *Odontology.* 2014; 102(2).

10. Chantarawatit P, Sangvanich P, Banlunara W, Soontornvipart K, Thunyakitpisal P. Acemannan sponges stimulate alveolar bone, cementum and periodontal ligament regeneration in a canine class II furcation defect model. *J Periodontal Res.* 2014; 49(2):164-78.

11. Mangaiyarkarasi SP, Manigandan T, Elumalai M, Cholan PK, Kaur RP. Benefits of Aloe vera in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7(1):255-9.

12. Le Van C, Thi Thu HP, Sangvanich P, Chuenchompoonut V, Thunyakitpisal P. Acemannan induces rapid early osseous defect healing after apical surgery: a 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *J Dent Sci.* 2020; 15(3):302-9.

13. Poor MR, Hall JE, Poor AS. Reduction in the incidence of alveolar osteitis in patients treated with the SaliCept patch, containing Acemannan hydrogel. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(4):374-79.

14. Trinh HA, Dam VV, Banlunara W, Sangvanich P, Thunyakitpisal P. Acemannan induced bone regeneration in lateral sinus augmentation based on cone beam computed tomographic and histopathological evaluation. *Case Rep Dent.* 2020; 2020:1675653.

15. Nimma V I, Talla H V, Bairi J K, Gopaldas M, Bathula H, Vabgdoth S. Holistic healing through herbs: effectiveness of Aloe vera on post extraction socket healing. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(3):83-6.

16. Vu NB, Chuenchompoonut V, Jansisyanont P, Sangvanich P, Pham TH, Thunyakitpisal P. Acemannan-induced tooth socket healing: a 12-month randomized controlled trial. *J Dent Sci.* 2021;16(2):643-53.

17. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4):581-611. *Endocr Rev.* 2004; 25:581-611.

18. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontol.* 2000; 22:44-50.

19. Landry RG, Turnbull RS, Howley T. Effectiveness of benzydamyne HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Res in Clin For.* 1988; 10:105-18.